



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA AMBIENTAL

ALINE NUNES DOS SANTOS

Avaliação ecotoxicológica da loratadina e cetirizina para
Poecilia reticulata

São Cristóvão - SE

2018

ALINE NUNES DOS SANTOS

**Avaliação ecotoxicológica da loratadina e cetirizina para
*Poecilia reticulata***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Engenharia Ambiental da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Ambiental e Sanitária.

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Andréa Novelli.

São Cristóvão - SE

2018

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Andréa Novelli por toda a atenção e dedicação no auxílio durante a realização deste trabalho e pela confiança em mim depositada. Ao meu grande exemplo de competência profissional, de dedicação à docência e fonte de inspiração.

Aos meus amigos do laboratório LABGEAA, Juliane, Camila, Nathalia, Carlos, Vanessa, Larissa, Carol, pela companhia e pela paciência nos momentos mais difíceis. E por todos que passam pelo laboratório muito obrigada pelos momentos de alegria e pela ajuda.

As minhas amigas Juliane, Carol e Shalana pelo amizade e companheirismo em todos os anos de convivência e incentivos que sempre me motivavam.

Aos professores que durante os anos de graduação compartilharam seus conhecimentos, pela paciência e pelos ensinamentos para a vida.

E finalmente e principalmente, aos meus pais, por terem me ensinado a simplicidade, a honestidade, a humildade, a dedicação e a persistência nos estudos, no trabalho e na vida. Sou eternamente grata a vocês.

À Fapitec e Copes pela bolsa de pesquisa concedida.

E sobre tudo agradeço a Deus.

RESUMO

O consumo de fármacos vem aumentando ao longo das últimas décadas em função de diversos fatores, mas principalmente, devido ao crescimento populacional. O aumento do consumo, por sua vez, tem contribuído para a detecção dessas substâncias no meio ambiente, gerando uma grande preocupação quanto aos riscos ambientais causados por tais contaminantes, tanto na qualidade das águas superficiais, como na saúde pública. Dentre estes fármacos estão os anti-histamínicos utilizados para o tratamento de alergias, como a cetirizina e a loratadina, que embora comercializadas há décadas, ainda pouco se sabe sobre o comportamento e os efeitos de tais fármacos e/ou seus metabólitos nos ecossistemas aquáticos. Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a faixa de sensibilidade da cetirizina e loratadina para juvenis de *Poecilia reticulata*. Para tanto, foram realizados testes de toxicidade aguda com os organismo-teste *Poecilia reticulata*, para a cetirizina as concentrações testadas foram 15, 30, 60, 120 e 240 mg/L, já para loratadina foram 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 e 1,6 mg/L, seguindo os procedimentos descritos na norma ABNT NBR 15088/2004, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais – CEPA (protocolo n.º 22/2016). Os valores médios da $CE_{50,48h}$ para cetirizina e loratadina para *P. reticulata* foram de 145,62 mg/L e 0,74 mg/L, respectivamente. Os resultados demonstraram toxicidade em baixas concentrações para os fármacos loratadina e cetirizina, principalmente para a loratadina sendo registrado toxicidade em concentração cerca 198 vezes abaixo do valor médio da CL_{50} para cetirizina. E uma vez que há poucos trabalhos que avaliem a toxicidade dos anti-histamínicos em ecossistemas aquáticos, e menos ainda em relação aos efeitos subletais, é necessário que se busque maiores informações sobre a presença destes fármacos no ambiente para uma melhor compreensão dos riscos ambientais que podem ocasionar aos organismos aquáticos e a saúde humana.

Palavras-chave: fármacos, testes de toxicidade, peixe.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fontes e rotas de distribuição dos fármacos no ambiente	12
Figura 2. <i>Poecilia reticulata</i>	21
Figura 3. Representação do teste de toxicidade para loratadina	25
Figura 4. Representação do teste de toxicidade para cetirizina	25
Figura 5. Resultado dos testes de sensibilidade do <i>Poecilia reticulata</i> ao cloreto de potássio como substância de referência (Carta controle de 2017).....	26
Figura 6. Representação gráfica da porcentagem do ensaio de toxicidade aguda com <i>Poecilia reticulata</i> para cetirizina.....	28
Figura 7. Representação gráfica do ensaio de toxicidade aguda com <i>Poecilia reticulata</i> com loratadina	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades químicas da cetirizina e loratadina.	14
Tabela 2. Ocorrências de anti-histamínicos em ambientes aquáticos.	16
Tabela 3. Estudos avaliando os efeitos adversos dos anti-histamínicos em organismos aquáticos.	19
Tabela 4. Resultados dos testes de toxicidade aguda com cetirizina e loratadina.	27
Tabela 5. Valores de toxicidade para os fármacos loratadina e cetirizina.....	29
Tabela 6. Valores de toxicidade para organismos-teste de pesquisa em andamento.	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1. Fármacos no meio ambiente.....	10
2.1.2. Anti-histamínicos	13
2.2. Aspectos legais dos fármacos.....	16
2.3. Ecotoxicologia	18
2.3.1. Uso do <i>Poecilia reticulata</i> como organismo-teste.....	21
3. OBJETIVOS.....	23
3.1. Objetivo geral	23
3.2. Objetivos específicos	23
4.1. Estudos ecotoxicológicos	23
4.2. Cultivo e alimentação dos organismos-teste	23
4.3. Bioensaios de toxicidade	24
4.3.1. Preparo da Solução-teste	24
4.3.2. Testes de toxicidade aguda com <i>Poecilia reticulata</i>	24
4.4. Análise estatística	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5.1. Testes de toxicidade	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1. INTRODUÇÃO

A produção e consumo de produtos farmacêuticos vem aumentando ao longo das últimas décadas principalmente devido ao crescimento populacional acelerado, e como consequência o descarte inapropriado destes produtos no meio ambiente também cresce. Assim, nas últimas décadas com o desenvolvimento da química analítica, foi possível quantificar esses compostos nos corpos hídricos em escala da ordem de ng/L a µg/L, uma vez que o tratamento convencional utilizado pelas estações de tratamento de água e esgoto não são eficientes na remoção destas substâncias do ambiente, tornando-se a principal fonte de lançamento destes compostos nos corpos hídricos. (DAUGHTON E TERNES, 1999; KOLPIN et al. 2002; FENT et al. 2006; PETROVIC et al., 2014; QUADRA et al 2016).

Dentre estes fármacos estão os anti-histamínicos uma classe de fármacos utilizados principalmente para o alívio de alergias humanas, mas com aplicações para inflamações, doenças autoimunes e neurológicas. Devido ao seu amplo uso e suas diversas aplicações tornou-se uma das maiores classes utilizadas com mais de 45 anti-histamínicos atualmente disponíveis no mercado (SIMONS E SIMONS, 2011). No Brasil o mercado de anti-histamínicos atingiu a venda de cerca de 8,7 milhões de unidades ao ano e movimenta cerca de R\$ 185 milhões (FEBRAFAR, 2014). Nos Estados Unidos de acordo com o Statista, 2016, o anti-histamínico cetirizina liderou as vendas no país, com cerca de 348 milhões de dólares, e a loratadina representou 238.3 milhões de dólares no ano de 2016.

A loratadina é receptor antagonista H1 utilizado no tratamento de rinite alérgica e urticária, com aproximadamente 82% excretado via urina e fezes possui como metabólito ativo a desloratadina, é um composto lipofílico ($\log K_{ow} = 5,20$) e insolúvel em água (DRUGBANK, 2017; ASHLEY E DUNLEAVY, 2014). A qual tem sido detectada em ecossistemas aquáticos em concentrações da ordem de ng/L (NODLER et al. 2010; GROS et al. 2006). Já a cetirizina também um receptor antagonista H1 solúvel em água, pouco metabolizado com 80% excretado pelo corpo humano (STROLIN et al., 2001). Encontrada em águas superficiais e residuárias de ETEs em concentrações que variam de 0,72 µg/L a 2,1 mg/L, respectivamente (BAHLMANN, et al. 2012; FICK et al. 2009).

Esses fármacos agem como inibidores competitivos das ações da histamina a qual exerce diversas funções, tais como controle neuroendócrino, termoregulação dentre

outras, estando amplamente distribuída entre todos os seres vivos. Os vertebrados e invertebrados podem usar as histaminas como neurotransmissores e como consequência podem inibir a sua função em organismos aquáticos (HASHEMZADEH-GARGARI e FRESCHI 1992). Como visto em experimentos laboratoriais avaliando a toxicidade do anti-histamínico difenidramina resultou em efeito crônico para o microcrustáceo *Daphnia magna* em 0,8 µg/L e para *Pimephales promelas* 2,8 µg/L (Berninger et al. 2011). Já em testes realizados com larva do inseto Damselfly foi observado alterações no comportamento quando expostos a cimetidina na ordem de µg/L (JONSSON et al., 2014).

Atualmente, há poucos trabalhos que avalie a toxicidade de anti-histamínicos nos ecossistemas aquáticos, principalmente no que se refere a diferentes níveis de organização biológica e, mais raros ainda, com a cetirizina e a loratadina. Contudo, esta classe de fármacos já foi identificada previamente como uma classe de fármacos que apresenta um potencial risco para a vida aquática (BERNINGER E BROOKS, 2010). E uma vez que são considerados uma das drogas mais utilizadas no mundo, é de grande importância avaliar os impactos que este tipo de fármaco pode exercer no meio aquático, tendo em vista que o consumo destas substâncias pela população não ocorre através da substâncias pura, mas pela sua forma comercial, a qual possui diversos compostos em suas formulações além do ingrediente ativo, sendo adicionados para aumentar a eficácia e assim podendo contribuir significativamente na toxicidade desses produtos nos organismos aquáticos.

Assim, o conhecimento e a previsão dos efeitos que podem ser provocados nos organismos pela exposição combinada de duas ou mais substâncias tóxicas são de grande importância, bem como os efeitos subletais dessa classe de fármacos que ainda são pouco estudados, sendo de grande importância a avaliação do risco da presença destes contaminantes nos ecossistemas aquáticos tendo em vista que a contribuição é contínua no ambiente, podendo gerar mudanças significativas e/ou imprevisíveis, além dos efeitos em longo prazo sobre os organismos aquáticos, tendo em vista que estes são expostos durante todo o seu ciclo de vida a estas substâncias.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Fármacos no meio ambiente

As ações produzidas pelas atividades humanas ao explorar os recursos hídricos para expandir o desenvolvimento econômico, somadas ao crescimento da população, e

das áreas urbanas, são umas das principais causas dos impactos nos ecossistemas aquáticos. (TUNDISI e MATSUMURA-TUNDISI, 2011). Nas últimas décadas, a crescente produção, utilização e eliminação de numerosos produtos químicos, como os fármacos, nos ecossistemas aquáticos gerando uma grande preocupação quanto aos riscos ambientais causados por tais contaminantes, tanto na qualidade das águas superficiais, como na saúde pública (KOLPIN, et al., 2002; KÜMMERER, et al.2009). E, através do desenvolvimento de métodos mais sensíveis, estas substâncias químicas, antes desconhecidas, passaram a ser detectadas, identificadas e definidas quanto aos riscos que podem causar no meio ambiente (PETROVIC et. al. 2014).

Tendo em vista que, nas últimas décadas foram encontrados cerca de 270 diferentes compostos farmacêuticos no ambiente em escala global, representados por analgésicos, contraceptivos, anti-inflamatórios, betabloqueadores, antibióticos, reguladores lipídicos, compostos neuroativos, entre muitos outros (HOWARD E MUIR, 2011). Esse fato pode ser atribuído ao elevado número de substâncias prescritas, principalmente antibióticos e antidepressivos, bem como o uso de medicamentos sem prescrição médica, como, por exemplo, anti-inflamatórios e anti-histamínicos (TOGOLA e BUDZINSKI, 2007). A ocorrência de contaminantes é agravada pela ineficiência das estações de tratamento de efluentes (ETE) e estações de tratamento de água (ETA) para fazer a remoção total destas substâncias. Considerando-se que, no Brasil, apenas 51,9 % do esgoto é coletado e, deste total, 44,9 % é tratado (SNIS, 2016), acredita-se que os problemas associados à ocorrência de muitos contaminantes sejam bastante relevantes em comparação a países ou regiões que mantêm índices elevados de coleta e tratamento. Para os fármacos, em especial, tem-se observado que podem permanecer praticamente intactos ao tratamento de esgoto convencional, conforme aponta os estudos de Tambosi, et al. (2010). A figura 1 ilustra as principais fontes como uso humano e veterinário, bem como as rotas dos fármacos no ambiente.

tarimetropina (3,65 a 11,30 µg/L) em efluentes hospitalares. Enquanto Lopes et al. (2010) detectaram em amostra de água da cidade de Jaboticabal-SP, uma concentração igual a 6,8 ng/L de estradiol. Na Bahia de Todos os Santos-BA, Beretta et al. (2014) detectaram a presença de carbamazepina, ibuprofeno, diclofenaco, diazepam, atenolol e eritromicina em níveis de parte por bilhão no sedimento.

A presença de fármacos no ambiente aquático é preocupante, pois são compostos bioativos desenvolvidos para ter efeitos específicos em baixas concentrações e que, portanto, são capazes de causar efeitos potenciais em sistemas vivos (GINEBRED A et al. 2010; BERNINGER, et al. 2011). Na literatura pode-se observar a descrição de inúmeros os efeitos desencadeados pelos fármacos sobre a biota, tais como: alterações nas taxas de fecundidade, fertilização, eclosão; modificações comportamentais (agressividade, movimentação); histopatologias (fígado, gônadas, rins); imunodepressão; imposex (desenvolvimento de características sexuais femininas em machos ou oposto) e, inibição do desenvolvimento dos órgãos sexuais e reversão sexual (MANAHAN, 2003; REIS-FILHO et al. 2006).

Nesse sentido, a avaliação dos riscos ambientais dos fármacos nos corpos d'água precisa ser considerada, uma vez que o lançamento desses contaminantes no Brasil não é controlado por leis ou regulamentos e, uma vez no ambiente aquático, podem provocar desequilíbrios nos ecossistemas e danos à saúde humana. Pois, em tais ecossistemas existem intrincadas teias tróficas e, o desequilíbrio provocado em um elo, por mais resiliente que seja o sistema, pode gerar mudanças significativas e/ou imprevisíveis em razão das propriedades emergentes (REIS-FILHO et al. 2006).

2.1.2. Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são uma classe de fármacos utilizados principalmente no controle de alergias humanas, bem como aplicações para inflamações, doenças autoimunes e neurológicas. Este grupo de fármacos foi introduzido no mercado no início dos anos de 1940 e devido ao seu amplo uso e suas diversas aplicações, os anti-histamínicos tem se tornado uma das maiores classes de fármacos utilizadas, com mais de 45 anti-histamínicos atualmente disponíveis no mercado (SIMONS E SIMONS, 2011). No Brasil, o mercado de anti-histamínicos atingiu a venda de cerca de 8,7 milhões de unidades ao ano e movimentou cerca de R\$ 185 milhões (FEBRAFAR, 2017). Nos Estados

Unidos, de acordo com o Statista (2017), o anti-histamínico cetirizina liderou as vendas no país, com cerca de 348 milhões de dólares, e a loratadina representou 238.3 milhões de dólares no ano de 2016.

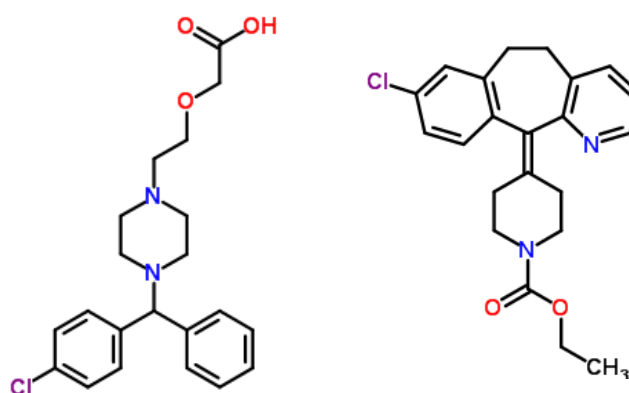
Os anti-histamínicos são divididos em duas categorias: os anti-histamínicos H1 de primeira geração e os de segunda geração. Em geral, os de primeira geração são lipofílicos e rapidamente absorvidos e metabolizados pelo organismo, atravessam a barreira hematoencefálica, gerando como o principal efeito colateral a sedação, a exemplo da dexclorfeniramina e hidroxizina. Já os anti-H1 de segunda geração, com um espectro menor de efeitos colaterais, são compostos com elevada potência, efeito de longa duração, baixa passagem pela barreira hematoencefálica e pouco efeito anticolinérgico, mas possuem alta afinidade pelos receptores H1, e têm meia vida prolongada (BOUSQUET et al, 2001; CAMELO-NUNES, 2006). Estes fármacos agem como inibidores competitivos das ações da histamina a qual exerce diversas funções, tais como controle neuroendócrino, termoregulação dentre outras, estando amplamente distribuída entre todos os seres vivos (HASHEMZADEH-GARGARI e FRESCHI 1992).

Estes fármacos podem ser estruturalmente divididos em quatro subclasses de compostos orgânicos — alquilaminas, piperazinas, talazinonas e piperidinas, dentro destas estão a loratadina na classe química piperidinas e cetirizina em piperazinas, este são ionizáveis em pH fisiológicos e, por isso atravessam a barreira hematoencefálica de forma significativa (KAMEI, et al. 2005; EL-SHERIF, et al., 2013; PINTO, 2012). A figura 1 resume as principais propriedades físicas e químicas dos fármacos loratadina e cetirizina. No Brasil, estão disponíveis para uso oral a cetirizina, ebastina, epinastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, levocetirizina e rupatadina. As formulações comerciais comumente vendidas no Brasil são, por exemplo: Clarilerg®, Claritin®, Zetaler®, Zyrtec®, entre outros.

Tabela 1. Propriedades químicas da cetirizina e loratadina.

Fármaco	Cetirizina	Loratadina
Número do CAS	83881-52-1	79794-75-5
Fórmula química	$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$	$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$
Peso molecular	461,79 g/mol	383,88 g/mol

Ponto de fusão	110-115°C	134-136°C
Solubilidade em água	69600 mg/L	0,00001 mg/L
pK_A	2.70 – 7.56	6,00 ^a
K_{ow}	1.5 ^c	5.20
t_{1/2}	30 horas ^d	10,8 – 13,6 dias ^b
Uso terapêutico	Anti-histamínico	Anti-histamínico

Estrutura química

FONTE: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>;

^aKhan et al. (2004).

^bMSDS. <<https://webs.anokaramsey.edu/chemistry/MSDS/Loratadine.pdf>>.

^cChen (2008).

^dMead, et al. (2014).

A loratadina foi introduzida no mercado mundial na Bélgica em 1988 e, nos Estados Unidos em 1993 para o tratamento de rinites alérgicas. A loratadina é receptor antagonista H₁ utilizado no tratamento de rinite alérgica e urticária, sendo aproximadamente 82% excretado via urina e fezes, possui como metabólito ativo a desloratadina, é um composto lipofílico (log K_{ow} = 5,20), insolúvel em água (DRUGBANK, 2017; ASHLEY e DUNLEAVY, 2014). Detectada em ecossistemas aquáticos em concentrações da ordem de ng/L (Tabela 2) (Nodler et al. 2010; Gros et al. 2006).

Já a cetirizina é um dos medicamentos mais utilizados atualmente, sua comercialização foi aprovada nos Estados Unidos em 1995 e, em 2007 esse fármaco tornou-se disponível à população sem a necessidade de prescrição médica (U.S.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2015). É um receptor antagonista H1 solúvel em água, pouco metabolizado, sendo 80% excretado pelo corpo humano, o qual também é metabólito do anti-histamínico hidroxizina (STROLIN et al. 2001). Encontrada em águas superficiais e residuárias de ETEs em concentrações que variam de 0,72 µg/L a 2,1 mg/L, respectivamente (BAHLMANN, et al. 2012; FICK et al. 2009).

Como os fármacos podem ser introduzidos continuamente nos corpos d'água tanto por estações de tratamento de esgoto doméstico e industrial, bem como pela disposição inadequada de medicamentos vencidos, estas substâncias acabam se tornando pseudo-persistentes no ambiente (HOPPE et al. 2012). Além disso, há vários fatores que influenciam o comportamento destas substâncias no ambiente, como a estrutura química, solubilidade, persistência, degradação ambiental, fatores climáticos, entre outros (BOXALL e ERICSON, 2012; YING et al. 2013). Tendo em vista, a grande complexidade, é importante que se busque maiores informações sobre o comportamento e os efeitos destas substâncias, isoladas ou em mistura, nos ecossistemas aquáticos.

Tabela 2. Ocorrências de anti-histamínicos em ambientes aquáticos.

Substâncias	Concentrações (µg/L)	Condições	Referências
Cetirizina	0,22	Águas residuais na Finlândia	Kosonen e Kronberg, (2009)
	0,289	Águas residuais de ETE/Grécia	Papageorgiou et al. (2016)
	0,72	Água superficial/Alemanha	Bahlmann et al. (2012)
	0,49	Águas residuais na Alemanha	Bahlmann et al. (2012)
	0,51	Águas residuais de ETE/Alemanha	Bahlmann et al. (2012)
	2100	Águas residuais de ETE/ Índia	Fick et al. (2009)
	0,105	Águas residuais de ETE/Alemanha	Nödler et al (2010)
	0,02	Água superficial/Alemanha	
Loratadina	0,02	Água superficial/Espanha	Gros et al. (2006)
	10 - 100	Águas residuais de ETE/Grécia	Gros et al. (2010)
	0,01	Água superficial/Malásia	Al-Odaini et al. (2013)
	0,004	Água do mar/Alemanha	Nödler et al. (2010)

2.2. Aspectos legais dos fármacos

A presença de fármacos no ambiente é uma das principais preocupações da comunidade científica e regulatória, uma vez que a poluição das águas traz adversidades

tanto para o meio ambiente, como para o para o homem. O lançamento desses contaminantes em alguns países possuem regulamentos, e atualmente algumas agências ambientais, como, por exemplo, a dos Estados Unidos, estão dando enfoque a esse problema e criando programas de monitoramento para tais substâncias para poderem se tornar candidatos para a legislação futura.

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA, do inglês United States Environmental Protection Agency), criou uma Lista de Candidatos a Contaminantes (Contaminant Candidate List - CCL) contendo substâncias que ainda não foram regulamentadas e que requerem maior conhecimento em relação aos efeitos adversos e detectar a concentrações em água potável que podem ocasionar danos a saúde. Em novembro de 2016, ocorreu uma última atualização da CCL número 4, a qual inclui os hormônios 17β -estradiol, estriol, estrona e etinilestradiol (USEPA, 2016).

Na Europa a Diretiva 2008/105/CE de 2008, que define as normas de qualidade ambiental no domínio da política da água foi atualizada em março de 2015, através da Decisão de Execução (UE) 2015/495 a qual estabelece uma lista de vigilância das substâncias para o monitoramento no ambiente aquático, esta inclui como substâncias prioritárias o frmaco diclofenaco com limite máximo de detecção de 10 ng/L, o 17-alfa-etinilestradiol (EE2), 17-beta-estradiol (E2), Estrona (E1) com limites máximo de detecção 0,035 ng/L, 0,4 ng/L e 0,4 ng/L, respectivamente. Assim como os antibióticos da família dos macrólidos, como a eritromicina, claritromicina, azitromicina com valor de 90 ng/L para ambos, também cita outros fármacos.

Na Holanda o Instituto Nacional de Meio Ambiente e Saúde Pública criou propostas de monitoramento para estabelecer padrões de qualidade de água para os fármacos carbamazepina, metoprolol e metformina em concentrações da ordem de $\mu\text{g/L}$. Já na Austrália, em 2011 foi criada as Diretrizes Australianas para Água Potável a qual incluiu diversos fármacos como, antibióticos, anti-inflamatórios, hormônios, betabloqueadores e outros (Australian National Guidelines for Water Recycling, 2011).

No Brasil, os padrões de qualidade dos recursos hídricos são definidos pela Resolução CONAMA nº 357 de 2005, que “dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes” (BRASIL, 2005). Esta por sua vez não nenhuma atualização sobre a presença de contaminantes emergentes, assim como, a

Portaria nº 2914 de 2011, a qual “dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade”, e as demais legislações pertinentes ao assunto também não apresentaram avanços sobre o tema.

Tendo em vista que na legislação brasileira ainda não há leis ou regulamentos para estes contaminantes é de grande importância investir em avanços nesta área de pesquisa, a fim de se obter respostas sobre os efeitos que estes contaminantes podem causar tanto nos ecossistemas aquáticos quanto na saúde humana.

2.3. Ecotoxicologia

Segundo Truhaut (1977), a ecotoxicologia é o ramo da toxicologia preocupada com o estudo dos efeitos tóxicos, causados por poluentes naturais ou sintéticos, nos ecossistemas. Os estudos ecotoxicológicos compreendem desde a emissão poluentes no meio ambiente abiótico, como também a sua distribuição e destino dos poluentes na biosfera, avalia quali e quantitativamente os efeitos tóxicos dos poluentes químicos para os ecossistemas, como também os impactos sobre o homem.

Os testes de toxicidade são usados para diversos fins, citando alguns exemplos: determinação da toxicidade de agentes químicos, efluentes líquidos, de lixiviados de resíduos sólidos; estabelecer critérios e padrões de qualidade das águas; estabelecer limites máximos de lançamento de efluentes líquidos em corpos hídricos; avaliar a qualidade das águas; avaliar a sensibilidade relativa de organismos aquáticos e estimar os impactos provocados em acidentes ambientais (ZAGATTO e BERTOLETTI, 2008).

A ecotoxicologia, portanto é a ciência responsável pela geração do conhecimento que subsidiará a formulação segura de dispositivos legais, normas, programas e diretrizes gerenciais para enfrentar questões de risco ecotoxicológico potencial e real, geradas pela introdução de agentes químicos no ambiente. Para tanto, existem métodos padronizados por uma série de organizações e agências de normatização, incluindo-se a APHA (American Public Health Association), ASTM (American Society for Testing and Materials), U.S.EPA (United States Environmental Protection Agency), AFNOR (Association Française de Normalisation), DIN (Deutsches Institut für Normung), ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas), ISO (International Organization for Standardization) e OECD (Organization for Economic Cooperation and Development),

em que vários procedimentos e espécies são utilizados em testes de toxicidade (BURATINI-MENDES, 2002).

Tabela 3. Estudos avaliando os efeitos adversos dos anti-histamínicos em organismos aquáticos.

Fármacos	Organismos-teste	Resposta (µg/L)			Referências
Cetirizina	<i>Pseudomonas putida</i>	8000	CENO	Teste de inibição do crescimento	Bergheim et al. (2014)
	<i>Dugesia japonica</i>	209.500	CL ₅₀ 96h	Sobrevivência aguda	Li (2013)
	<i>Lepomis macrochirus</i>	>100.000	CL ₅₀ 48h	Sobrevivência aguda	MSDS (2009)
Cimetidine	<i>Psephenus herricki</i>	70	CENO	Taxa de crescimento instantâneo	Hoppe et al. (2012)
	<i>Oryzias latipes</i>	100.000	CL ₅₀ 96h	Sobrevivência aguda	Kim et al. (2007)
	<i>Daphnia magna</i>	271.300	CL ₅₀ 96h	Sobrevivência aguda	Kim et al. (2007)
	<i>Daphnia magna</i>	0,12	CENO	21 d Reprodução	Meinertz et al. (2010)
	<i>Daphnia magna</i>	374	EC ₅₀ 48 h	Sobrevivência aguda	Berninger et al. (2011)
	<i>Daphnia magna</i>	0,80	CENO	10 d Reprodução	Berninger et al. (2011)
	<i>Pimephales promelas</i>	2090	CL ₅₀ 48 h	Sobrevivência aguda	Berninger et al. (2011)
Difenidramina	<i>Pimephales promelas</i>	24,50	CENO	Crescimento	Berninger et al. (2011)
	<i>Danio rerio</i>	45.500	CL ₅₀ 72 h	7 – 10 dpf (sobrevivência aguda)	Kristofco et al. (2015)
	<i>Danio rerio</i>	94,76	CENO	4 dpf (comportamento)	Kristofco et al. (2016)
	<i>Danio rerio</i>	<0,20	CENO	10 dpf (comportamento)	Kristofco et al. (2016)
Fexofenadina	Damselfly	1,5	7 d CEO	Agressividade	Jonsson et al. (2014)
Hidroxizina	<i>Dugesia japonica</i>	6400	CL ₅₀ 96 h	Sobrevivência aguda	Li (2013)
Loratadina	<i>Pimephales promelas</i>	823	CL ₅₀ 48h	Sobrevivência aguda	MSDS (2007)
	<i>Daphnia magna</i>	1600	CL ₅₀ 96 h	Sobrevivência aguda	Furuhagen et al. (2014)
Prometazina	<i>Daphnia magna</i>	180	21 d CENO	Reprodução	Furuhagen et al. (2014)
Rantidina	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	10.000	EC ₅₀ 48 h	Sobrevivência aguda	Isidori et al. (2009)
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	1500	7 d EC ₅₀	Reprodução	Isidori et al. (2009)
	<i>Danio rerio</i>	0,245	CEO	Genotoxicidade	Rocco et al. (2010)

CENO – Concentração de efeito não observado (a maior concentração onde não ocorre efeito significativo).

CEO – Concentração de efeito observado (a menor concentração onde ocorre efeito significativo).

dpf – dias após a fertilização.

Para selecionar um organismo-teste para realização dos ensaios ecotoxicológicos é necessário considerar vários critérios, como a variação da sensibilidade entre grupos de espécies, sempre que possível deve-se utilizar organismos que são nativos, com importância ecológica ou econômica; as espécies devem ser de fácil manutenção em laboratório, uma vez que o organismo deverá ser adaptável às condições de cultivo; ciclo de vida de curta duração, facilitando no tempo de duração dos ensaios de toxicidade; e se houver uma base de informações sobre a espécie, os dados serão mais facilmente interpretados (RAND e PETROCELLI, 1995). No final poderemos inferir um parecer a respeito daquele ambiente (tóxico ou não tóxico) para determinado organismo em um determinado limite de tempo.

Assim, os ensaios irão sempre influenciar na escolha da espécie, e será praticamente impossível ter uma espécie com as características ideais. Por isso, existem variadas espécies com normas padronizadas para serem utilizadas em testes de laboratório para a obtenção de melhores resultados com uma faixa de erros aceitáveis (SPRAGUE e FOGELS, 1977; ADAMS e ROWLAND, 2003; DOMINGUES et al. 2007). Para a avaliação de risco de uma determinada substância química no ambiente aquático é necessário a realização de múltiplos ensaios ecotoxicológicos que englobem vários níveis de organização biológica. E segundo van den Brink et al. (2000), os diversos organismos-teste respondem diferentemente a uma determinada substância química, assim quanto maior o número de espécies testadas em vários níveis tróficos, melhor será a compreensão dos efeitos tóxicos (Tabela 3).

Estudos ecotoxicológicos são essenciais na avaliação ambiental dos recursos hídricos, como, por exemplo, no estudo Frenske et al. (2005), demonstrou que a exposição do peixe paulistinha desde a fertilização até o estágio reprodutivo (isto é, 118 dpf) a 3 ng/L de 17 α -etinilestradiol, um esteroide sintético levou a elevação da proteína vitelogenina (VTG) causando feminização em todos os peixes expostos e assim inibindo a reprodução. Estudos para diclofenaco demonstraram efeito crônico histopatológico em truta arco-íris após 28 dias de exposição (SCHWAIGER et al. 2004).

Já David e Pancharatna (2009) em estudos com embriões de *Danio rerio* com duração 7 dias, expostos a uma faixa de 1 a 100 μ g/l de paracetamol interferiu no desenvolvimento embrionário normal, crescimento, comportamento e sobrevivência de larvas de *Danio rerio*. Para os peixes da espécie *Oncorhynchus mykiss* (SANTOS et al. 2010), observou-se que após a exposição de 21 dias, a menor concentração de ibuprofeno com efeito observado foi de 1 μ g/L, apresentando sinais de citopatologia no fígado.

Experimentos laboratoriais avaliando a toxicidade do anti-histamínico difenidramina em 7 dias de exposição, resultou em efeito crônico para o microcrustáceo *Daphnia magna* em 0,8 µg/L e para *Pimephales promelas* 2,8 µg/L (BERNINGER et al. 2011). Além disso, Hoppe et al. (2012) explorou os efeitos subletais da cimetidina (anti-histamínico) em invertebrados aquáticos e demonstraram que os efeitos fisiológicos resultando em efeitos a nível de população a longo prazo em concentrações da ordem de µg/L em águas superficiais.

2.3.1. Uso do *Poecilia reticulata* como organismo-teste

A espécie *Poecilia reticulata* (Figura 2) é um peixe ovovivíparo, não apresentando estágio larval e se enquadra na definição de um bom organismo-teste, pois trata-se de uma espécie sensível a uma diversidade de agentes químicos e alterações antrópicas e de fácil reprodução e manutenção em laboratório (CAMPAGNA, 2005).



Figura 2. *Poecilia reticulata*. Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Guppy_Poecilia_reticulata.jpg, 2013.

Essa espécie de peixe é conhecida popularmente por guaru ou *guppy* e pertence à ordem dos Ciprinodontiformes. A introdução desses peixes no Brasil foi devido ao controle biológico de mosquitos, entre eles o transmissor da malária, pois são excelentes larvófagos. É uma espécie ovovivípara, que apresenta dimorfismo sexual. A diferença entre o macho e a fêmea é que o macho é menor e possui a nadadeira anal modificada em órgão copulador denominado gonopódio. Esse peixe habita pequenos córregos e riachos

que, normalmente, estão presentes em áreas agrícolas ou em áreas colonizadas por macrófitas (KISS et al. 2003).

Vários estudos têm demonstrado a eficácia do uso do *Poecilia reticulata* como organismo teste em ensaios ecotoxicológicos. Crivelenti et al. (2011) avaliaram os efeitos do inseticida organofosforado Abate[®], utilizado no controle químico das larvas do mosquito da dengue, na sobrevivência de alevinos de *Poecilia reticulata*, concluindo que esse agrotóxico bioacumula no organismo do peixe e que sua aplicação e distribuição irregular podem por em risco nos ecossistemas aquáticos. Melo et al. (2012) observaram que a o pesticida Rotenona quando não atuava de forma letal causava efeitos comportamentais neurotóxicos em juvenis de *Poecilia reticulata* expostos ao contaminante. Souza-Filho (2011), ao avaliar o efeito do herbicida R Transorb[®] no organismos-teste *Poecilia reticulata*, mostrou-se mais resistentes nas primeiras 24 horas de exposição, entretanto ao ser exposto de maneira contínua a esse herbicida pode causar mortalidade dessa espécie mesmo em concentrações baixas, tal como a determinada na CL₅₀ (5,96 µl/L em 96h de exposição).

Book e Machado Neto (2005) observaram em seus estudos que o peixe guaru (*Poecilia reticulata*) bioacumula o fungicida oxicleto de cobre em baixas concentrações (0,02 mg/L em 168 horas de exposição) não o eliminando, mesmo após 168 horas de depuração, o que indica que o valor recomendado pela CONAMA 375/05 de 0,02 mg/L não é totalmente seguro, com o limite máximo permitido no ambiente aquático. Pantaleão (2006), utilizando peixes como organismos-teste, concluiu que a contaminação de poluentes químicos presentes na água e sedimento dos Rios Japarutuba e Jacarecida (Sergipe) atuam como contaminantes genotóxicos, que podem induzir efeitos mutagênicos, clastogênicos, aneugênicos e, principalmente recombinações no ecossistema. Fracácio et al. (2006) analisaram o efeito do endossulfan sulfato em juvenis de *Danio rerio* expostos a concentrações desse agrotóxico comumente encontrados no ambiente e, os autores registraram toxicidade em baixas concentrações da ordem de µg/L, ressaltando que muitas vezes os efeitos crônicos de contaminantes em longo prazo é mais severo que os efeitos agudos causados pelos mesmos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- O objetivo geral deste trabalho foi avaliar a faixa de sensibilidade dos fármacos cetirizina e loratadina para o organismo-teste *Poecilia reticulata* (peixe).

3.2. Objetivos específicos

- Determinar o valor da CL₅₀, 48 h para o organismo-teste *Poecilia reticulata*, expostos ao fármaco cetirizina.
- Determinar o valor da CL₅₀, 48 h para o organismo-teste *Poecilia reticulata*, expostos ao fármaco loratadina.

4. METODOLOGIA

4.1. Estudos ecotoxicológicos

4.2. Cultivo e alimentação dos organismos-teste

As matrizes iniciais para o cultivo de *Poecilia reticulata* foram obtidas comercialmente e mantidas em caixa d'água com capacidade para 50 L no LABGEEA (Laboratório do Grupo de Estudos de Ecossistemas Aquáticos) na Universidade Federal de Sergipe. Dessa forma, os organismos-teste foram mantidos no laboratório para aclimação em aquários de 25 litros, em água reconstituída (pH entre 7,0-7,6 e dureza entre 40 e 48 mg L⁻¹ de CaCO₃), sob aeração constante, com temperatura controlada (25 ± 2°C) e fotoperíodo de 12:12 h claro/escuro, seguindo os procedimentos recomendados pela ABNT, NBR 15088/2004. A alimentação ministrada foi a ração comercial (Tetramin®) duas vezes ao dia, a qual foi suspensa 24h antes da realização dos testes de toxicidade.

4.3. Bioensaios de toxicidade

4.3.1. Preparo da Solução-teste

A cetirizina utilizada nos testes foi produzida pela Pharmanostra sob a forma de dicloridrato de cetirizina e a loratadina pela Purifarma Distribuidora Química.

A solução estoque de loratadina foi preparada no momento da realização de cada ensaio, dissolvendo-se o fármaco em acetona (grau analítico). A solução estoque foi protegida da luz para evitar a fotodegradação. Já a de cetirizina é miscível em água, não sendo necessário utilizar o solvente para dissolver. Todas as soluções-teste foram preparadas por diluições seriadas da solução estoque, diluídas em água reconstituída utilizada para o cultivo de peixes.

E para eliminar a possibilidade do efeito tóxico do solvente interferir nos resultados, foi montado mais um controle contendo a maior concentração de acetona utilizada no teste de toxicidade, nunca ultrapassando a concentração máxima de 100 µl/L.

4.3.2. Testes de toxicidade aguda com *Poecilia reticulata*

Os bioensaios de toxicidade aguda com *Poecilia reticulata* seguiram a metodologia descrita na ABNT NBR 15088 (2004) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais – CEPA da Universidade Federal de Sergipe (protocolo n.º 22/2016). Foram realizados 3 (três) testes definitivos para cada substância, em triplicata, totalizando 15 organismos por tratamento em condições estáticas com duração de 48 horas. Para a cetirizina foram preparadas cinco concentrações-teste 15, 30, 60, 120 e 240 mg/L, já para loratadina os organismos foram expostos a seis concentrações 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 e 1,6 mg/L, em cada concentração foram colocados 5 organismos, os organismos foram colocados em potes de plástico atóxico (1 g/L), como mostrado nas figuras 4 e 5. A duração dos testes foram de 48 horas, os peixes utilizados tinham um comprimento médio de 7,9 mm ($\pm 0,59$) e peso médio de 0,0146 g ($\pm 0,0054$).

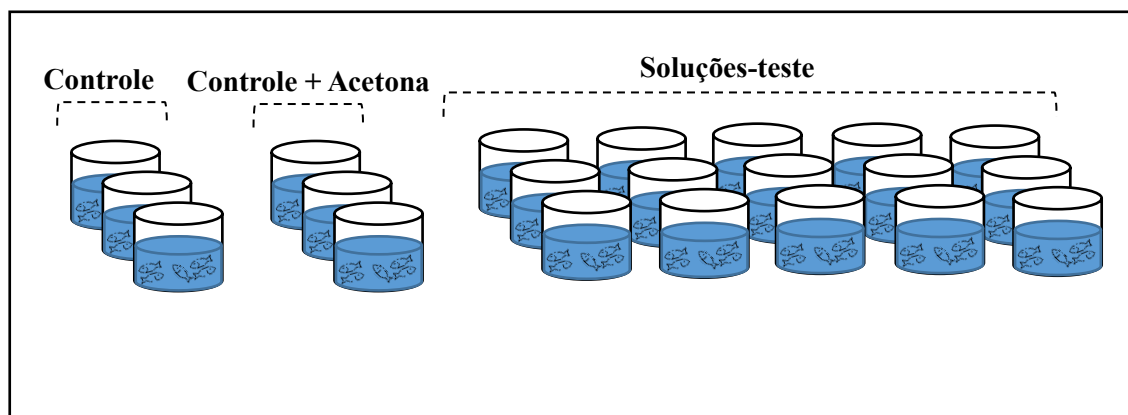


Figura 3. Representação do teste de toxicidade para loratadina. Fonte: Autor.

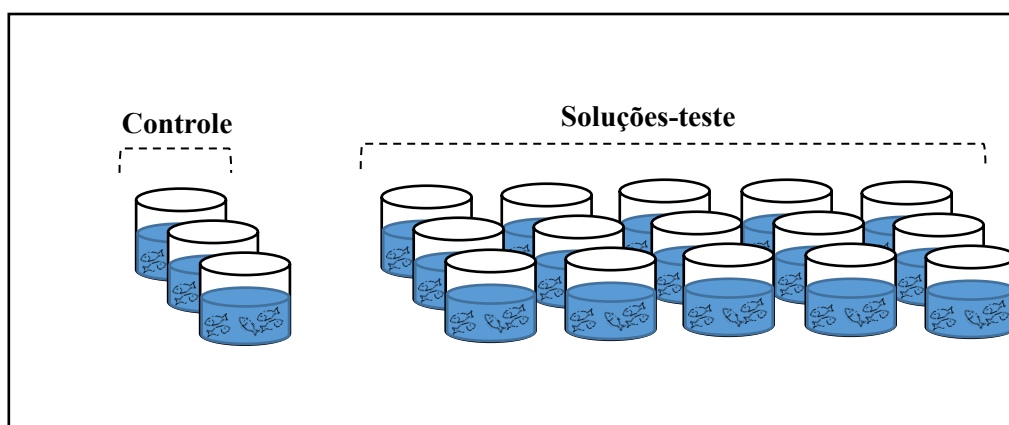


Figura 4. Representação do teste de toxicidade para cetirizina. Fonte: Autor.

Para avaliar a sensibilidade do cultivo do organismo-teste foi conduzido testes de sensibilidade paralelamente a substância analisada, utilizando o cloreto de sódio (KCl) como substância de referência, e seguindo as recomendações da Norma ABNT NBR 15088 (2004). A finalidade desse procedimento é assegurar que a mortalidade nos testes de toxicidade seja atribuída somente às substâncias tóxicas presentes, e não por problemas relativos à saúde dos organismos-teste. O procedimento consiste na exposição dos peixes a diferentes concentrações da substância de referência por 48 horas, tendo sido avaliada a mortalidade.

4.4. Análise estatística

Os resultados dos testes de toxicidade aguda foram analisados através do método estatístico Trimmed Spearman-Kärber e expressos em CL_{50} , 48h (HAMILTON et al. 1977). O teste de Fisher foi utilizado para a verificação da diferença significativa na sobrevivência dos organismos-teste, comparando-se o controle com a acetona e o com o controle laboratorial. Os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do programa computacional Toxstat 3.3 (GULLEY et al. 1994). Por fim, foi elaborado a carta-control, ou seja, a faixa de sensibilidade de cada organismo-teste, constituída pelo valor médio, desvio padrão e coeficiente de variação. Estabelecendo um limite e aceitabilidade de dados de $\pm 2S$ da média (Figura 5). E estando os resultados obtidos compreendidos nos limites estabelecidos ($\pm 2S$), este são considerados apropriados, sendo assim, o desempenho do laboratório pode ser avaliado e melhorado continuamente.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Testes de toxicidade

A faixa de sensibilidade do organismo teste *Poecilia reticulata* exposto ao cloreto de potássio, durante o período de ensaios ficou estabelecida entre 393 e 1037 mg/L, com valor médio da CL_{50} 48 h de 715 mg/L (Figura 5), o qual está na faixa esperada de 554-919 mg/L (FREIRY et al. 2014). Demonstrando que o resultado corrobora com dados da literatura e os organismos utilizados no teste estão em condições fisiológicas adequadas para a utilização em testes ecotoxicológicos.

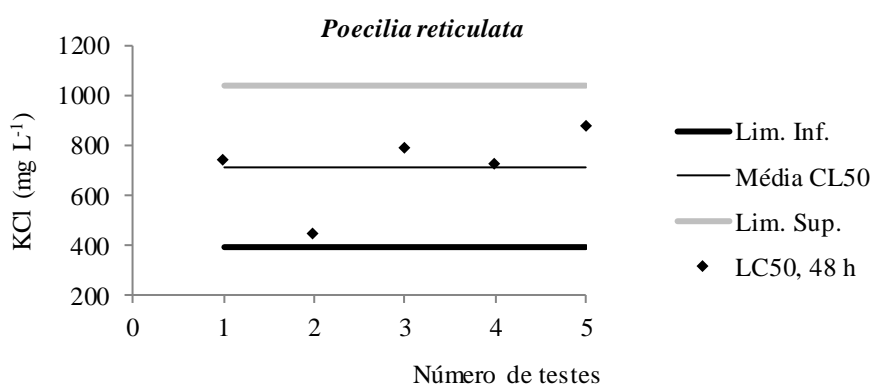


Figura 5. Resultado dos testes de sensibilidade do *Poecilia reticulata* ao cloreto de potássio como substância de referência (Carta controle de 2017).

O valor médio da $CL_{50,48\text{ h}}$ para o *Poecilia reticulata* expostos a cetirizina foi de $145,62\text{ mg L}^{-1}$ em três testes, com limites inferior e superior de $100,62\text{ mg L}^{-1}$ e $190,62\text{ mg L}^{-1}$, respectivamente (Tabela 4). Os resultados mostraram uma baixa variabilidade, com um coeficiente de variação (CV) de 15,45%. Já para a loratadina, o organismo-teste apresentou um valor médio da $CL_{50,48\text{ h}}$ de $74\text{ }\mu\text{g/L}$, com limites superior e inferior de $839,0\text{ }\mu\text{g/L}$ e $641,0\text{ }\mu\text{g/L}$, respectivamente. Os resultados mostraram uma baixa variabilidade, com um CV de 11,55% (Tabela 4). Geralmente, em estudos ecotoxicológicos a variação dos resultados são considerados bons quando o CV, for $\leq 30\%$ (ENVIRONMENTAL CANADA, 1990). Os controles dos testes de toxicidade contendo o solvente acetona não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao controle laboratorial ($p>0,05$).

Tabela 4. Resultados dos testes de toxicidade aguda com cetirizina e loratadina.

Organismo	<i>Poecilia reticulata</i>	
	Cetirizina	Loratadina
Duração	48h	48h
Concentração mínima e máxima	15 – 240 mg/L	0,05 – 1,6 mg/L
CL_{50} e DP	$145,62 \pm 22\text{ mg/L}$	$0,74 \pm 0,08\text{ mg/L}$
Faixa de sensibilidade	100,62 - 190,62 mg/L	0,64 - 0,84 mg/L
Coeficiente de variação	15,45%	11,55%

Nesse sentido, os valores da CL_{50} do presente estudo demonstram que *P. reticulata* foi mais sensível a loratadina do que para a cetirizina cerca de 197 vezes. Os resultados encontrados na literatura corroboram com os do presente estudo, os quais também registraram valores baixos para a loratadina em testes realizados com peixes. Para o *Pimephales promelas* expostos a loratadina, o valor médio da $CL_{50,48\text{ h}}$ foi de $0,82\text{ mg/L}$, enquanto que para a cetirizina foi $>100\text{ mg L}^{-1}$ para o organismo *Lepomis macrochirus* (Tabela 5). Para a cetirizina as concentrações variaram de 15 a 240 mg/L, sendo que a partir de 15 mg/L é possível observar a mortalidade dos organismos e para valores superiores a 120 mg/L ocorreu letalidade de 20-100% dos organismos-teste (figura 6).

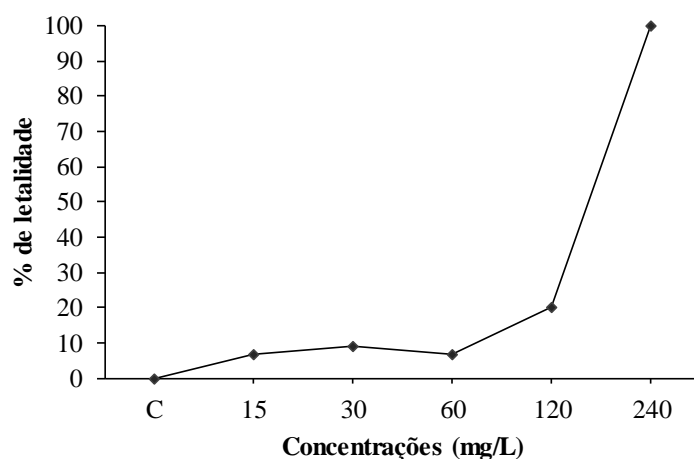


Figura 6. Representação gráfica da porcentagem do ensaio de toxicidade aguda com *Poecilia reticulata* para cetirizina.

Os resultados para a loratadina indicaram que a concentração de 0,05 mg/L não apresentou toxicidade enquanto que para a concentração de 0,8 mg/L houve mais de 30% da mortalidade dos organismos com a faixa de concentração variando de 0,05 a 1,6 mg/L, como mostrado na figura 7.

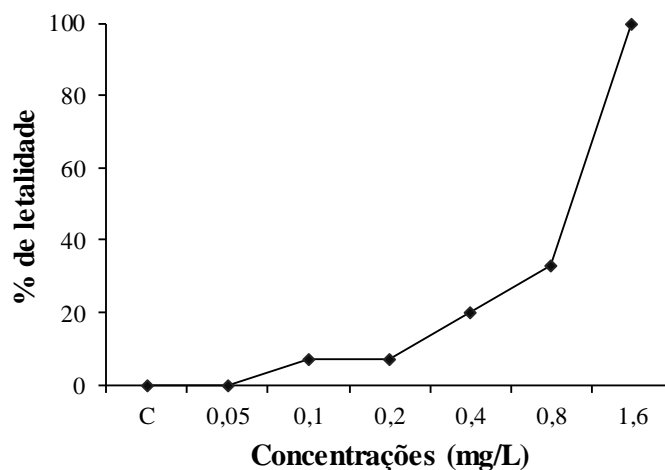


Figura 7. Representação gráfica do ensaio de toxicidade aguda com *Poecilia reticulata* com loratadina.

A loratadina apresentou toxicidade em baixas concentrações quando comparada com a cetirizina, esse resultado pode ter ocorrido devido a loratadina e seu metabólito

ativo desloratadina apresentarem atividade anticolinérgica, enquanto que o fármaco cetirizina não possui. E durante os testes, observou-se também alterações na natação dos organismos-teste, como, por exemplo, espasmos e estudos tem demonstrado que as propriedades anticolinérgicas e antihistaminérgicas dos anti-histamínicos podem contribuir para a disfunção do movimento (NAICKER et al., 2013; ORZECOWSKI et al., 2005).

Tabela 5. Valores de toxicidade para os fármacos loratadina e cetirizina.

Fármacos	Organismo teste	Resposta (µg/L)			Referência
Cetirizina	<i>P. putida</i>	8000	CENO	Teste de inibição do crescimento	Bergheim et al. (2014)
	<i>D. japonica</i>	209.500	CL ₅₀ 96h	Sobrevivência aguda	Li (2013)
	<i>L. macrochirus</i>	>100.000	CL ₅₀ 48h	Sobrevivência aguda	MSDS (2009)
	<i>C. xanthus</i>	186.640	CL ₅₀ , 96h	Sobrevivência aguda	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
	<i>D. similis</i>	90.130	CL ₅₀ , 48h	Sobrevivência aguda	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
	<i>C. silvestrii</i>	106.650	CL ₅₀ , 48h	Sobrevivência aguda	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
	<i>C. silvestrii</i>	7,0	CENO	7 dias (reprodução)	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
Loratadina	<i>P. promelas</i>	823	CL ₅₀ 48h	Sobrevivência aguda	MSDS (2007)
	<i>C. xanthus</i>	2210	CL ₅₀ , 96h	Sobrevivência aguda	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
	<i>D. similis</i>	340	CL ₅₀ , 48h	Sobrevivência aguda	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
	<i>C. silvestrii</i>	560	CL ₅₀ , 48h	Sobrevivência aguda	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
	<i>C. silvestrii</i>	2.00	CENO	7 dias (reprodução)	Pesquisa em andamento (LABGEEA)

Em testes de toxicidade realizados pelo meu grupo de pesquisa LABGEEA (pesquisa em andamento) foi observado valores da CL₅₀ ainda mais baixos para o fármaco loratadina para *D. similis* e *C. silvestrii* (0,34 e 0,56 mg/L, respectivamente). E nos testes crônicos, observou-se uma significativa alteração na reprodução do organismo *C. silvestrii* quando expostos à loratadina em baixas concentrações, da ordem de µg/L. Sendo assim, efeitos subletais podem ocorrer em concentrações cerca de 250 vezes abaixo da concentração letal (Tabela 6).

Tabela 6. Valores de toxicidade para organismos-teste de pesquisa em andamento.

Fármacos	Organismos- teste	Resposta (mg/L)		Referência
Cetirizina	<i>C. xanthus</i>	186,64	CL ₅₀ , 96h	Pesquisa em andamento (LABGEEA)
	<i>D. similis</i>	90,13	CL ₅₀ , 48h	
	<i>C. silvestrii</i>	106,65	CL ₅₀ , 48h	
	<i>C. silvestrii</i>	7,0	7 dias (reprodução)	
Loratadina	<i>C. xanthus</i>	2,21	CL ₅₀ , 96h	
	<i>D. similis</i>	0,34	CL ₅₀ , 48h	
	<i>C. silvestrii</i>	0,56	CL ₅₀ , 48h	
	<i>C. silvestrii</i>	0,002	7 dias (reprodução)	

Efeitos subletais de anti-histamínicos em organismos de água doce são menos estudados do que outros grupos de fármacos na literatura, assim pouco se conhece quanto aos efeitos subletais que podem ocasionar. Uma vez que, com o aporte do esgotamento sanitário e/ou industrial sem o devido tratamento a entrada desses contaminantes pode estar ocorrendo de forma contínua no ambiente aquático, resultando numa exposição ininterrupta para os organismos aquáticos, e assim pode produzir vários efeitos adversos, tais como alteração nas taxas de crescimento, reprodução reduzida, alterações nos tecidos, entre outros.

E tendo em vista que ambos os compostos têm sido detectados em estações de tratamento de águas residuais, bem como em corpos d'água receptores em escala global em estudo realizado por Kristofco e Brooks (2017), estes observaram que a loratadina detectada em águas superficiais excedeu 40% das vezes o valor de perigo terapêutico (1 ng/L), o qual é utilizado para identificar potencial perigo da qualidade da água para a vida aquática, e indicaram que é necessário futuras pesquisas para compreender os riscos associados a este anti-histamínico. A loratadina foi detectada por Gros et al. (2006) em concentração de 0,02 µg.L⁻¹ em águas superficiais no norte da Espanha e Al-Odaini et al. (2013), detectaram 0,01 µg/L na Malásia. Já a cetirizina, foi registrada em concentrações que variaram de 220 a 510 ng L⁻¹ (PAPAGEORGIOU et al. 2016; BAHLMANN et al. 2012 e KOSONEN e KRONBERG, 2009). E segundo estudo desenvolvido por Borowska et al. (2016), utilizando bactérias bioluminescentes para avaliação da toxicidade do fármaco cetirizina submetida ao processo de ozonização revelou que a toxicidade foi

ligeiramente aumentada na presença dos produtos do processo em comparação ao composto original. Assim, é grande importância a avaliação do risco ambiental da presença destes contaminantes nos ecossistemas aquáticos, sendo necessário novos estudos sobre essas substâncias para compreender os efeitos subletais que podem ocasionar nos organismos aquáticos.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo os resultados demonstraram toxicidade aguda em baixas concentrações, sendo que a loratadina foi ligeiramente mais tóxica, quando comparada com a cetirizina, demonstrando que o efeito tóxico ocorre em concentrações da ordem de $\mu\text{g/L}$. Tais concentrações estão próximas daquelas registradas nos corpos hídricos, visto que esses contaminantes já foram detectados com valores da ordem de ng/L a $\mu\text{g/L}$.

Mesmo que as concentrações encontradas no presente estudo estejam acima das concentrações comumente registradas no ambiente, é importante que se busque mais informações sobre as interações destes compostos nos ecossistemas aquáticos. Uma vez que existem intrincadas teias tróficas e, o desequilíbrio provocado em um elo, por mais resiliente que seja o sistema, pode gerar mudanças significativas e/ou imprevisíveis, além dos efeitos em longo prazo sobre os organismos aquáticos, tendo em vista que estes são expostos durante todo o seu ciclo de vida a estas substâncias.

Sendo assim, é necessário o estabelecimento de concentrações máximas de fármacos em ambientes aquáticos, tendo em vista que não há legislação específica no Brasil para este tipo de poluente. E estudos já tem demonstrado diversos efeitos ocasionados pelos fármacos sobre a biota, como alterações na reprodução, modificações comportamentais (agressividade, movimentação), entre outras.

Assim, os resultados do presente estudo, contribui para ampliar o conhecimento sobre a toxicidade aguda destes contaminantes em organismos aquáticos, uma vez que ainda há poucos trabalhos que avaliam a toxicidade de anti-histamínicos nos ecossistemas aquáticos e, conseqüentemente, pouco ainda se sabe sobre as rotas e transformações destes compostos no ambiente. Por essa razão, os testes ecotoxicológicos são ferramentas imprescindíveis para a monitoramento e estabelecimento de parâmetros legais desses

contaminantes nos ecossistemas aquáticos, e assim podendo contribuir para uma avaliação dos riscos ambientais mais robustas dos fármacos em ambientes aquáticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, W.J.; ROWLAND, C.D. Aquatic toxicology test methods. In: HOFFMAN, D.J.; RATTNER, B.A.; BURTON, A. Jr.; CAIRNS, J. Jr. **Handbook of ecotoxicology**. Boca Raton, **Lewis Publishers**, p. 19-44, 2003.
- ALMEIDA, G. A, WEBER, R. R. Fármacos na represa Billings. **Revista Saúde Ambiente**, v. 6, p. 7-13, 2005.
- ARAÚJO, C.V.M., SHINN, C., MENDES, L.B., DELELLO-SCHNEIDER, D., SANCHEZ, A.L., ESPÍNDOLA, E.L.G., 2014. Avoidance response of Danio rerio to a fungicide in a linear contamination gradient. **Science Total Environment**, v. 484, p. 36–42, 2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – ABNT. NBR 15088. **Ecotoxicologia aquática – toxicidade aguda – método de ensaio com peixes**. 19 p., 2004.
- ASHLEY, C. DUNLEAVY, A. **Guide for Renal Practitioners**, 4th Edition, 2014.
- BAHLMANN, A., CARVALHO, J.J., WELLER, M.G., PANNE, U., SCHNEIDER, R.J. Immunoassays as high-throughput tools: monitoring spatial and temporal variations of carbamazepine, caffeine and cetirizine in surface and wastewaters. **Chemosphere**, v. 89, p. 1278–1286, 2012.
- NATIONAL WATER QUALITY MANAGEMENT STRATEGY. Australian Drinking Water Guidelines 6. Australia, 2011.
- BARNES, K.K.; KOPLIN, D.W.; FURLONG, E.T.; ZAUGG, S.D.; MEYER, M.T.; BARBER, L.B. A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States-I-Groundwater. **The Science of the Total Environmental**, v. 402, p. 192-200, 2008.
- BENOTTI, M.J.; TRENHOLIN, R.A.; VANDERFORD, B.J.; HOLADY, J.C.; STANFORD, B.D.; SNYDER, S.A. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. **Environmental Science and Technology**, v. 43, p. 597-603, 2009.

BENEDETTI, M. S.; PLISNIER M.; KAISE, J.; MAIER L, BALTES, E.; ARENDT, C.; MCCracken, N. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, p. 571-82, 2001.

BERETTA, M.; BRITTO, V.; TAVARES, T. M.; TEIXEIRA DA SILVA, S. M.; PLETSCHE, A. L. Occurrence of Pharmaceutical and Personal Care Products (PPCPs) in Marine Sediments in the Todos os Santos Bay and the North Coast of Salvador, Bahia, Brazil. **Journal of Soils and Sediments**, 14, 278-1286. 2014.

BERGHEIM, M., et al. Recalcitrant pharmaceuticals in the aquatic environment: a comparative screening study of their occurrence, formation of phototransformation products and their in vitro toxicity. *Environment Chemical* v. 11, p. 431–444, 2014.

BERNINGER, J. P., Du, B., CONNORS, K. A., EYTCHESON, S. A., KOLKMEIER, M. A., PROSSER, K. N., BROOKS, B. W. Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 30, p. 2065–2072. 2011.

BLAIR, B. D.; CRAGO, J. P.; HEDMAN, C. J.; KLAPER, R. D. Pharmaceutical and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. **Chemosphere**, v. 93. p. 2116-2123, 2013.

BOOK, M. V & MACHADO NETO, J. G. **Estudos sobre a toxicidade aguda do oxiclreto de cobre para o peixe *Poecilia reticulata***. B. Int. Pesca, São Paulo, v. 31, p. 29-35, 2005.

BOROWSKA, E., BOURGIN, M., HOLLENDER, J., KIENLE, C., MCARDELL, C. S., & VON GUNTEN, U. (2016). Oxidation of cetirizine, fexofenadine and hydrochlorothiazide during ozonation: Kinetics and formation of transformation products. **Water Research**, v. 94, p. 350–362, 2016.

BAHLMANN, A., CARVALHO, J.J., WELLER, M.G., PANNE, U., SCHNEIDER, R.J. Immunoassays as high-throughput tools: monitoring spatial and temporal variations of carbamazepine, caffeine and cetirizine in surface and wastewaters. **Chemosphere**, v. 89, p. 1278–1286, 2012.

BOXALL, A. B. A.; ERICSON, J. F. Environmental fate of human pharmaceuticals. In: BROOKS, B. W.; HUGGETT, D. B. Human pharmaceuticals in the environment current and future perspectives. In: SHUGART, L. R. Emerging topics in ecotoxicology

principles, approaches and perspectives, v.4. Springer, New York, p. 63–83, 2012.

BOXALL, A. B. A., RUDD, M. A., BROOKS, B. W., CALDWELL, D. J., Choi, K., HICKMANN, S. VAN DER KRAAK, G. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? **Environment Health Perspectives**, 120(9), 1221–1229, 2012,

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p.523-530, 2003.

BLAIR, B. D.; CRAGO, J. P.; HEDMAN, C. J.; KLAPER, R. D. Pharmaceutical and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. **Chemosphere**, v. 93, p. 2116-2123, 2013.

BOUSQUET, J.; CAUWENBERGE, P. V.; KHALTAEV, N.; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **Journal Allergy Clinical Immunology**. v.108, p.147-334, 2001.

BURATINI-MENDES, S. V. **Efeitos do meio de cultivo sobre a sobrevivência, reprodução e sensibilidade de *Ceriodaphnia dubia***. Dissertação (mestrado). Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, 90 p., 2002.

CAMELO-NUNES I. C. New antihistamines: a critical view. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 8, p.173-180, 2006.

CAMPAGNA, Aline Fernanda. **Toxicidade dos sedimentos da Bacia Hidrográfica do Rio Monjolinho (São Carlos – SP): ênfase nas substâncias cobre, aldrin e heptacloro**. Dissertação Mestrado, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (USP). Pirassunga (SP), 2005.

PubChem – Cheimstry database. **Cetirizine**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cetirizine#section=Top>>, acesso em 16/09/2015.

CHEN, C. Physicochemical, Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of the Zwitterionic Antihistamines Cetirizine and Levocetirizine. **Current Medicinal Chemistry**. Vol. 15, p. 2173 - 2191, 2008.

CRIVELENTI, L.Z; GRILHERME, L. C.; MORELLI, S.; BORIN, S. Toxicidade do Inseticida Organofosforado Abate em alevinos de *Poecilia reticulata*. **Journal Brazilian Society Ecotoxicology**, v. 6, n. 1, 2011.

DAVID, A; PANCHARATNA, K. - Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. **Journal of applied toxicology**. 597–602, 2009.

DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES – FDA. Loratadine. Disponível em: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3850b1_04_pulmonarysummary.htm >, acesso em 15/10/2015.

DOMINGUES, T.F.; EHLERINGER, J. R.; MARTINELLI, L. A. Ecophysiological traits of plant functional groups in forest and pasture ecosystems from eastern Amazonia, Brazil. **Plant Ecology**, 2007.

DRUGBANK. Loratadina. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00455>>, acesso em: 14/01/2017.

ENVIRONMENT CANADA. Guidance document on control of toxicity test precision using reference toxicants. Environmental Protection series - EPS 1/RM/12, 1990.

FABBRI, E. FRANZELLITTI, S. Human pharmaceuticals in the marine environment: Focus on exposure and biological effects in animal species. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, n. 4, p.799-812, 2015.

FANG, T. H.; NAN, F. H.; CHIN, T. S.; FENG, H. M. The occurrence and distribution of pharmaceuticals compounds in the effluents of major sewage treatment plant in Northern Taiwan and the receiving coastal waters. **Marine Pollution Bulletin**, 64, 1435-1444, 2012.

FENSKE, M.; MAACK, G.; SCHÄFERS, C.; SEGNER, H. An environmentally relevant concentration of estrogen induces arrest of male gonad development in zebrafish, *Danio rerio*. **Environmental Toxicology Chemical**, v. 24, p. 1088-98 2005.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS REDES ASSOCIATIVISTAS E INDEPENDENTES DE FARMÁCIAS (FEBRAFAR). Aché Laboratórios lança Esalerg Gotas para tratamento de rinite alérgica e urticárias. Disponível em: <http://febrafar.com.br/ache-laboratorios-lanca-esalerg-gotas-para-tratamento-de-rinite-alergica-e-urticarias/>>, acesso em: 13/11/2017.

FENT, K; A WESTON,; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 76, n. 2, p.122-159, 2006.

FICK, J.; SÖDERSTRÖM, H.; LINDBERG, R.H.; PHAN, C.; TYSKLIND, M.; LARSSON, D.G. Contamination of surface, ground, and drinking water from

- pharmaceutical production. **Environment Toxicology Chemical**, v. 28, p. 2522-7, 2009.
- FOLMAR, L.C. Overt avoidance reaction of rainbow trout fry to nine herbicides. **Bull Environment Contamination Toxicology**, v.15, p. 509–14, 1976.
- FRACÁCIO, R. **Estudos limnológicos e ecotoxicológicos (laboratoriais e *in situ*), com ênfase na avaliação da toxicidade de metais e de pesticidas organoclorados em peixes (*Danio rerio* e *Poecilia reticulata*) – Sub-bacia do rio Monjolinho**. Tese (Doutorado).Escola de Engenharia de são Carlos, USP. São Paulo, 2006.
- GULLEY, D.D.; BOELTER, A.M.; BERGMAN, H.L. **Toxtat 3.4 Computer Program**, 1994.
- FURUHAGEN, S.; FUCHS, A.; LUNDSTRÖM-BELLEZA, E.; BREITHOLTZ, M.; GOROKHOVA, E. Are pharmaceuticals with evolutionary conserved molecular drug targets more potent to cause toxic effects in non-target organisms?. **PLoS One**, v. 9 (8), 2014.
- GROS, M., PETROVIC, M., GINEBRED, A., BARCELO, D. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. **Environment International**, v. 36, p. 15–26, 2010.
- HALLING-SØRENSEN, B., NORS NIELSEN, S., LANZKY, P.F., INGERSLEV, F., HOLTEN LUTZHOFT, H.C. E.; JØRGENSEN, S.E. Occurrence, fate e effects of pharmaceutical substances in the environment - a review. **Chemosphere**, v. 36, p. 357-393, 1998.
- HAMILTON, M.; RUSSO, R.C.; THURSTON, R.V. Trimmed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays. **Environment Science Technology**, v. 11, p. 714-719, 1977.
- HASHEMZADEH-GARGARI, H.; FRESCHI, J. The effects of glutamate agonists on voltage-clamped motoneurons of the lobster cardiac ganglion. **Journal Neurophysiology**. v. 68, p. 9-15, 1992.
- HENSCH, K. P. et al. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. **Regulatory toxicology and pharmacology**. 220–5. 1997.
- HEBERER, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. **Toxicology Letters**, v. 131, p. 5-7, 2002.
- HOPPE, C. J. M.; LANGER, G.; ROKITTA, S. D.; WOLF-GLADROW, D. A.; ROST, B. Implications of observed inconsistencies in carbonate chemistry measurements for ocean acidification studies. **Biogeosciences**, 9, 2401–2405, 2012.

- HOWARD, P. H; MUIR, D. C. G. Identifying new persistent and bioaccumulative organics among chemical in commerce II: pharmaceuticals. **Environment Science and Technology**, v. 45, p. 6938-6946, 2011.
- HUND-RINKE, K.; WIECHERING, H. Earthworm avoidance test for soil assessments: An alternative for acute and reproduction tests. **Journal of Soils Sediments**, v. 1, p. 15–20, 2001.
- ISIDORI, M.; BELLOTTA, M.; CANGIANO, M.; PARRELLA, A. Estrogenic activity of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Environment International**, v. 35, p. 826–829, 2009.
- ISIDORI, M., et al., 2009. Effects of ranitidine and its photoderivatives in the aquatic environment. **Environment International**, v. 35, p. 821–825, 2009.
- GINEBREDÁ, A. et al. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Hidalgo-Ruz, V., Gutow, L., Thompson, R.C., Thiel, M., Microplastics in the Marine Environment: A Review of the Methods Used for Identification and Quantification. **Environment Science Technology**, v. 46, p. 3060–3075, 2012.
- JARDIM, W. F.; MONTAGNER, CASSIANA C.; SIQUEIRA, S. L. Pre-ozonation applied to a water treatment plant in Campinas (SP), Brazil: Efficiency in removal of emerging contaminants. **American Chemical Society**, v. 245, p. 242-ENVR, 2013.
- JONSSON, M. FICK, J. KLAMINDER, J. BRODIN, J. Antihistamines and aquatic insects: Bioconcentration and impacts on behavior in *damselfly larvae* (Zygoptera). **Science of the Total Environment**. 472, 108–111, 2014.
- KAMEI, J. et al. Effects of First - and Second-Generation Histamine-H1-Receptor Antagonists on the Pentobarbital-Induced Loss of the Righting Reflex in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 97, p. 266 – 272., 2005.
- KHAN, M. Z. I. RAUŠL, D. ZANOŠKI, R. ZIDAR, S. MIKULČIĆ, J. H. KRIZMANIĆ, L. EŠKINJA, M. MILDNER, B. KNEŽEVIĆ, Z. Classification of Loratadine Based on the Biopharmaceutics Drug Classification Concept and Possible in Vitro–in Vivo Correlation. **Biological Pharmacologic Bull**, v. 27, p. 1630-1635, 2004.
- KIM, Y. et al. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine , diltiazem and six major sulfonamides , and their potential ecological risks in Korea. **Environment International**, v. 33, p. 370–375, 2007.
- KISS, I., KOVÁTS, N., SZALAY, T. Evaluation of some alternative guideline for risk assessment of various habitats. **Toxicology Letters**, v. 140-141, p. 411-417, 2003.

- KOLPIN, D.W., FURLONG, E.T., MEYER, M.T., THURMAN, E.M., ZAUGG, S.D., BARBER, L.B., BUXTON, H.T. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams 1999–2000: A National Reconnaissance. **Environment Science Technology**, v. 36, p.1202–1211, 2002.
- KOSONEN, J.; KRONBERG, L. The occurrence of antihistamines in sewage waters and in recipient rivers. **Environmental Science Pollution. Research**, v. 16, p.555–564, 2009.
- KRISTOFKO, L.A., et al. Comparative pharmacology and toxicology of pharmaceuticals in the environment: diphenhydramine protection of diazinon toxicity in *Danio rerio* but not *Daphnia magna*. **AAPS Journal**, v. 17, p. 175–183, 2015.
- KRISTOFKO, L.A.; BROOKS, B. W. Global scanning of antihistaminines in the environment: Analysis of occurrence and hazards in aquatic systems. *Science Total Environment*, v. 15 p. 592:477-487, 2017.
- KÜMMERER, K. - **Pharmaceuticals in the Environment. Sources Fate, Effects and Risks**: 3. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008.
- KUSTER, M. DE ALDA, M. J. HERNANDO, M.D. PETROVIC, M. MARTIN-ALONSO, J.; BARCELÓ, D. Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat River basin (Barcelona, Spain), **Journal Hydrology**, v. 358, p. 112–123, 2008.
- LAMEIRA, V. **Estudos dos efeitos ecotoxicológicos dos fármacos dipirona sódica e paracetamol para organismos aquáticos**. (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Materiais). Instituto de Pesquisas energéticas e nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. 266p.
- LI, M.H. Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. **Toxicology Environment Chemical**, v. 95, p. 1157–1170, 2013.
- LITTLE, E.E.; FAIRCHILD, J.F.; DELONAY, A.J. Behavioral methods for assessing impacts of contaminants on early life stage fishes. **American Fisheries Society Symposium**, v. 14, p. 67–76, 1993.
- LOPES, L.G.; MARCHI, M.M.R.; SOUZA, J.B.G.; MOURA, J.A.; LORENZON, C.S.; CRUZ, C.; AMARAL, L.A. Estrogênios em águas naturais e tratadas da região de Jaboaticabal, São Paulo, **Química Nova**, v. 33, p. 639–643, 2010.
- MADDEN, J.C.; ENOCH, S.J.; HEWITT, M.; CRONIN, M.T.D. Pharmaceuticals in the

environment: Good practice in predicting acute ecotoxicological effects. **Toxicology Letters**, v. 185, p. 85–101, 2009.

MANAHAN, S.E.; Toxicological Chemistry and Biochemistry, 3rd ed., Lewis Publishers: Boca Raton, 2003. MOZETO, A. A.; KRUSCHE, A. V.; luccas, P. O. Aspectos do ciclo biogeoquímico do enxofre em uma lagoa marginal da área do rio Moji-Guaçu – Estação ecológica de Jataí, Luis Antônio, SP, **Geochim. Brasilien.**, v. 11, p. 231, 1997.

MATERIAL SAFETY DATA SHEET (MSDS). **Cetirizine**. Santa Cruz Biotechnology, Inc, 2009.

MATERIAL SAFETY DATA SHEET (MSDS). **Loratadine**. Pfizer Pharmaceuticals Group, 2007.

MEAD, R.N.; BAREFOOT, S.; HELMS, J.R.; MORGAN, J.B.; KIEBER, R.J. Photodegradation of the antihistamine cetirizine in natural waters. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 33, 2240-2245, 2014.

MELO, K. M.; FILHO, J. DE S.; PIECZARKA, J. C.; GRISOLIA, C. K.; NAGAMACHI, C. Y. **Determinação da CL50 e toxicidade aguda da Rotenona em peixes da espécie *Poecilia reticulata***. XII Congresso Brasileiro de Ecotoxicologia, Porto de Galinhas (PE), Setembro, 2012.

MEINERTZ, J.R., et al. Chronic toxicity of diphenhydramine hydrochloride and erythromycin thiocyanate to *Daphnia*, *Daphnia magna*, in a continuous exposure test system. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 85, p. 447–451, 2010.

NOVELLI, A.; VIEIRA, B. H.; CORDEIRO, D.; CAPPELINI, L. T. D.; VIEIRA, E. M.; ESPÍNDOLA, E. L. G. Lethal effects of abamectin on the aquatic organisms *Daphnia similis*, *Chironomus xanthus* and *Danio rerio*. Universidade de São Carlos (SP), **Chemosphere**, 2011.

NUNES, M. E.; ESPÍNDOLA, E. L. Sensitivity of *Eisenia andrei* (Annelida, Oligochaeta) to a commercial formulation of abamectin in avoidance tests with artificial substrate and natural soil under tropical conditions. **Ecotoxicology**, v. 21, p. 1063-71. 2012.

NAICKER, P. ANOOPKUMAR-DUKIEA, S. GRANTA, G. D. KAVANAGH, J. J. The effects of antihistamines with varying anticholinergic properties on voluntary and involuntary movement. **Clinical Neurophysiology**, v. 124, p. 1840–1845, 2013.

OLIVEIRA, C.; ALMEIDA, J.R.; GUILHERMINO, L.; SOARES, A.M.V.M, GRAVATO, C. Swimming velocity, avoidance behavior and biomarkers in *Palaemon*

serratus exposed to fenitrothion. **Chemosphere**, v. 90, p. 936–44, 2013.

ORZECZOWSKI, R.F. CURRIE, D.S. VALANCIUS, C.A. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. **European Journal Pharmacology**, v. 506, p. 257–264, 2005.

PANTALEÃO, SILMARADE MORAES. **Impacto Genotóxico de Poluentes Químicos presentes na água e sedimento do Rio Japaratuba (Sergipe)**. Tese Doutorado – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós- Graduação em Genética e Bioquímica. Uberlândia (MG), 2006.

PAPAGEORGIOU, M., KOSMA, C., LAMBROPOULOU, D. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. **Science of the Total Environment**, v. 543, p. 547–569, 2016.

PETRIE, Bruce; BARDEN, Ruth; KASPRZYK-HORDERN, Barbara. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research**, v. 72, p.3-27, 2015.

PETROVIĆ, M.; ŠKRBIĆ, B.; ŽIVANČEV, J.; FERRANDO-CLIMENT, L.; BARCELOA, D. Determination of 81 pharmaceutical drugs by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with hybrid triple quadrupole-linear ion trap in different types of water in Serbia. **Science of the Total Environment**, v. 124, 468-469, 2014.

PINTO, A. L. N. **Anti-histamínicos H3: Uma nova classe terapêutica**.(Dissertação). Universidade Fernando Pessoa. Faculdade Ciências da Saúde. Porto. 2012.

PUBCHEM – Cheimstry data base. Loratadine. Disponível em:<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3957>>, acesso em: 16/09/2015.

QUADRA, G. R. OLIVEIRA DE SOUZA, H. COSTA, R. d. FERNANDEZ, M. A. Do Pharmaceuticals Reach and Affect the Aquatic Ecosystems in Brazil? A Critical Review of Current Studies in a Developing Country. **Environment Science and Pollution Research**, v. 24, p. 1200-121, 2016.

RAND, G.M.; PETROCELLI, S.R. Fundamentals of aquatic toxicology: methods and applications. Washington, D.C.: Hemisphere, 1985.

REIS-FILHO, R. W.; ARAÚJO, J. C.; VIEIRA, E. M. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. **Química Nova**, v. 29, p. 817-822, 2006.

- ROCCO, L., et al. 2010. Evaluation of *zebrafish* DNA integrity after exposure to pharmacological agents present in aquatic environments. **Ecotoxicology Environment Safety**, v. 73, p. 1530–1536, 2010.
- SANTOS, L. H.; ARAÚJO AN, FACHINI, A.; PENA, A.; DELERUE-MATOS, C.; MONTENEGRO, M. C. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of hazardous materials**. v. 175, p. 45–95, 2010.
- SIMONS, F. ESTELLE R.; SIMONS, KEITH J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, p.1139-1150, 2011.
- SILVA, C.G.A.; COLLINS, C. H. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. **Química Nova**. 34:665-676, 2011.
- SMITH, E.H., BAILEY, H.C., 1990. Preference/avoidance testing of waste discharges on anadromous fish. **Environment Toxicology Chemical**, v. 9, p. 77-86, 1990.
- SNIS - Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento. Disponível em <<http://www.snis.gov.br/>> acesso em 28 de março de 2018.
- SPRAGUE, J.B.; FOGELS, J. **Watch the y in bioassay**. Environmental Protection Service technical report N°.EPS-5-AR-77-1.Halifax, Nova Scotia, Canada, p 107–118, 1977.
- SVECEVIČIUS, G., 1999. Fish avoidance response to heavy metal and their mixtures. **Acta Zoologica Lituanica**, v. 9, p. 103-113, 1999.
- SVECEVIČIUS G. Avoidance response of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* to heavy metal model mixtures: a comparison with acute toxicity tests. **Bull Environment Contamination Toxicology**, v. 67, p. 680–7, 2001.
- STACKELBERG, PAUL E; GIBS, J. FURLONG, E. T.; MEYER, M. T.; ZAUGG, S. D.; LIPPINCOTT, R. L. Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. **Science of The Total Environment**, v. 377, p.255-272, 2007.
- STATISTA. Top 10 OTC brands for allergies by revenue in the U.S. in 2016 (in million U.S. dollars). Disponível em: <<https://www.statista.com/statistics/296120/top-ten-us-over-the-counter-brands-for-cough-and-cold/>>, acesso em 13/10/2017.
- SCHWAIGER, J.; FERLING, H.; MALLOW, U.; WINTERMAYR, H.; NEGELE, R. D. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I:

histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. **Aquatic Toxicology**, v. 68, p. 141-50, 2004.

TAMBOSI, J.L., de SENA, R.F., FAVIER, M., GEBHARDT, W., JOSE, H.J., SCHRODER, H.F., MOREIRA, R. Removal of pharmaceutical compounds in membrane bioreactors (MBR) applying submerged membranes. **Desalination**, v. 261, p. 148–156, 2010.

TERNES, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Research**, 32:11, 1998.

TIERNEY, K.B., KENNEDY, C.J., GOBAS, F., GLEDHILL, M., SEKELA, M. Organic contaminants and fish. In: TIERNEY, K.B., FARRELL, A.P., BRAUNER, C.J. (Eds.), **Fish Physiology**. Academic Press, p. 1–52, 2013.

TOGOLA, A.; BUDZINSKI, H. Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC–MS. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 388, p. 627–635, 2007.

TRUHAUT, R., Ecotoxicology: objectives, principles and perspectives. In The Evaluation of Toxicological Data for the Protection of Public Health (Eds. W. J. Hunter and J. G. P. M. Smeets), Pergamon Press, Oxford, p.339-413; And **Ecotoxicology Environment Safety**, v. 1, p. 151-73, 1977.

TUNDISI, J. G.; MATSUMURA-TUNDISI, T. **Recursos hídricos no século XXI**. São Paulo: Oficina de Textos, 2011.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Cetirizine and levocetirizine. Disponível em: <http://livertox.nih.gov/Cetirizine_Levocetirizine.htm>, acesso em 20/10/2015.

VALCÁRCEL, Y.; GONZÁLEZ ALONSO S.; RODRÍGUEZ-GIL J.L; GIL A.; CATALÁ, M. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*. v. 84, p. 1336-1348, 2011.

VAN DEN BRINK, P. J.; HATTINK J.; BRANSEN F.; VAN DONK E.; BROCK T.C.M. Impact of the fungicide carbendazim in freshwater microcosms. II. Zooplankton, primary producers and final conclusions. **Aquatic Toxicology**, v. 48, p. 251–264, 2000.

VULLIET, E.; CREN-OLIVÉ, C. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. **Environmental Pollution**, v. 159, p. 2929-2934, 2011.

- WEST, C.W.; ANKLEY, G.T. A laboratory assay to assess avoidance of contaminated sediments by the oligochaete *Lumbriculus variegatus*. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 35, p. 20–24, 1998.
- WIKLUND, E.A. K.; BÖRJESSON, T.; WIKLUND, S. J. Avoidance response of sediment living amphipods to zinc pyrithione as a measure of sediment toxicity. *Marine Pollution Bulletin*, v. 52, p. 96-99, 2005.
- YANG, L.; YU, L.E.; ERAY, M.B. Degradation of paracetamol in aqueous solutions by TiO₂ photocatalysis. **Water Research**, v. 42, p. 3480-3488, 2008.
- YING, G.; ZHAO, J.; ZHOU, L.; LIU, S. Fate and occurrence of pharmaceuticals in the aquatic environment (Surface Water and Sediment). In: PETROVIC, M.; PÉREZ, S.; BARCELO, D. Analysis, removal, effects and risk of pharmaceuticals in the water cycle, occurrence and transformation in the environment. **Elsevier**, p. 453–55, 2013.
- YUAN, S.; JIANG, X.; XIA, X.; ZHANG, H.; ZHENG, S. Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China. **Chemosphere**, v. 10, p. 2520-2525, 2013.
- ZAGATTO, P. A. & BERTOLETTI, E. **Ecotoxicologia Aquática - Princípios e Aplicações**. 2 ed. São Carlos- São Paulo: RiMa, 2008.